


Measuring device for a physiological component dissolved in liquid

Patent Number: DE3713060
 Publication date: 1987-11-05
 Inventor(s): FRANETZKI MANFRED DR (DE)
 Applicant(s): SIEMENS AG (DE)
 Requested Patent: ☐ DE3713060
 Application Number: DE19873713060 19870416
 Priority Number(s): DE19873713060 19870416; DE19863614808 19860502
 IPC Classification: A61B5/00; A61M1/14; A61M1/34; A61M5/16; G01N33/66
 EC Classification: A61B5/00, A61B5/00R2, A61M5/142M
 Equivalents:

Abstract

A measuring device (1) implanted in the physiological of a patient for physiological components dissolved in liquid comprises a housing (3) in which a large surface-area, semipermeable membrane (5) is inset. The membrane (5) is connected via a feed line (11) to a measuring sensor (13). A conveying device (15) sucks physiological components dissolved in liquid toward the membrane (5). After passage through the membrane (5) a filtrate is obtained on the other side thereof. The filtrate is transported to the measuring sensor (13) where it is measured. The measured values delivered by the measuring sensor (13) are either transmitted wirelessly out of the patient's body or they are fed directly to an implantable medicament metering device for control of the metering rate. The advantage of the measuring device (1) is that interfering substances are kept away from the measuring sensor (13) and constant measurement conditions are maintained. 

Data supplied from the esp@cenet database - I2

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑪ **DE 37 13 060 A 1**

②① Aktenzeichen: P 37 13 060.9
②② Anmeldetag: 16. 4. 87
④③ Offenlegungstag: 5. 11. 87

⑤① Int. Cl. 4:
A 61 B 5/00
A 61 M 1/14
A 61 M 1/34
A 61 M 5/16
G 01 N 33/66

DE 37 13 060 A 1

③⑩ Innere Priorität: ③② ③③ ③①
02.05.86 DE 36 14 808.3

⑦① Anmelder:
Siemens AG, 1000 Berlin und 8000 München, DE

⑦② Erfinder:
Franetzki, Manfred, Dr., 8521 Uttenreuth, DE

Bibliothek
Bur. Ind. 18 DEC. 1987

⑤④ Meßvorrichtung für einen flüssigkeitsgelösten Körperbestandteil

Eine in den Körper eines Patienten implantierbare Meßvorrichtung (1) für flüssigkeitsgelöste Körperbestandteile umfaßt ein Gehäuse (3), in das eine großflächige teildurchlässige Membran (5) eingelassen ist. Die Membran (5) ist über eine Zuleitung (11) mit einem Meßsensor (13) verbunden. Eine Fördereinrichtung (15) saugt flüssigkeitsgelöste Körperbestandteile zu der Membran (5) hin an. Nach Durchtritt durch die Membran (5) fällt an deren Rückseite ein Filtrat an. Das Filtrat wird zum Meßsensor (13) transportiert und dort gemessen. Die vom Meßsensor (13) gelieferten Meßwerte werden entweder drahtlos nach außerhalb des Patientenkörpers gesendet oder aber direkt einem implantierbaren Medikamentendosiergerät zur Steuerung der Dosierrate zugeleitet. Vorteil der Meßvorrichtung (1) ist es, daß störende Substanzen vom Meßsensor (13) abgehalten und konstante Meßbedingungen aufrechterhalten werden.

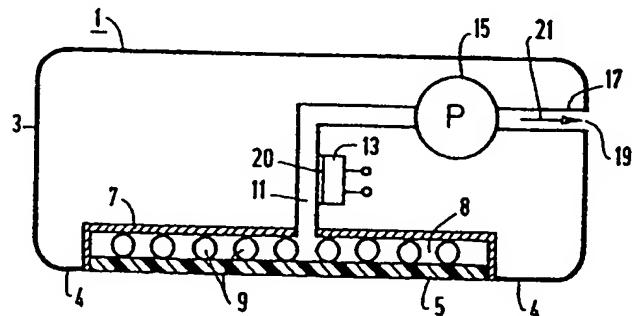


FIG 1

DE 37 13 060 A 1

Patentansprüche

1. In den Körper eines Patienten implantierbare Meßvorrichtung für eine Körperflüssigkeit, insbesondere für Glukose, mit einem Meßsensor und einer Membran, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (15) über eine Zuleitung (11) mit einer semipermeablen Membran (5) zur Ausfilterung eines Filtrats aus der Körperflüssigkeit verbunden ist, und daß eine Fördereinrichtung (15) vorgesehen ist, die das Filtrat von der Membran (5) zum Meßsensor (13) hin transportiert.
2. Meßvorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Beträge von Größe der Fläche der Membran (5) zu Totvolumen zwischen der Membran (5) und dem Meßsensor (13) groß ist.
3. Meßvorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran (5) eine Fläche zwischen 1 und 50 cm² aufweist.
4. Meßvorrichtung nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Totvolumen zwischen 5 und 100 µl groß ist.
5. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (5) ein Enzymsensor mit fixiertem Enzym ist.
6. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (5) ein elektrokatalytischer Meßsensor ist.
7. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (5) auf der Grundlage von Licht-Absorptionsmessungen oder von Polarimetrie arbeitet.
8. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß ein Pufferspeicher (25) für das Filtrat vorgesehen ist.
9. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Auslaßöffnung (19) vorgesehen ist, durch welche das Filtrat nach Durchlaufen des Meßsensors (13) in den Körper zurückgeführt wird.
10. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Meßsensor (13) vor der Fördereinrichtung (15) angeordnet ist.
11. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß ein Durchstichseptum (27) vorgesehen ist, welches mit der Zuleitung (11) in Verbindung steht.
12. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß sie in das Gehäuse eines Insulindosiergerätes integriert ist.
13. Meßvorrichtung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß für sie und das Insulindosiergerät dieselbe Batterie und Elektronik vorgesehen sind.
14. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Fördereinrichtung (15) zum gleichzeitigen Transport des Filtrats und eines Medikaments ausgebildet ist.
15. Meßvorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Filtrat zusammen mit einem Medikament über einen Katheter (30) in den Körper gepumpt wird.

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine in den Körper eines Patienten implantierbare Meßvorrichtung für eine Kör-

perflüssigkeit, insbesondere für Glukose, mit einem Meßsensor und einer Membran.

Die Steuerung eines implantierten Medikamentendosiergerätes erfolgt im Idealfall für eine ebenfalls implantierte Meßvorrichtung, die den zu regelnden Körperparameter über einen Meßsensor erfaßt. Aus dem elektronisch verarbeiteten Meßsignal wird ein Steuersignal für die Dosierpumpe abgeleitet. Ein Beispiel für ein solches Gerät ist aus der Diabetes-Therapie bekannt. Dort sind die Meßgröße und die Regelgröße die Glukosekonzentration im Körper, z.B. im Blut, im Bindegewebe oder im Peritoneum des Patienten; die Steuergröße ist die Insulin-Förderrate. Diese sogenannten Closed-Loop-Geräte sind technisch bisher lediglich als Bettseit-Geräte realisiert worden.

Der Grund hierfür ist, daß bisher kein über lange Zeit stabiler implantierbarer Glukose-Sensor zur Verfügung steht. Die Glukosemessung arbeitet nach verschiedenen Prinzipien bisher zuverlässig lediglich in vitro. Sie funktioniert ebenfalls ex vivo, wie bei dem Bettseit-Gerät "Biostator" der Firma Miles, bei dem ein Enzymsensor verwendet wird.

Der Implantierbarkeit einer solchen Meßvorrichtung in den Körper eines Patienten steht weniger das Problem der Miniaturisierung im Wege, als vielmehr eine störende Rückwirkung des Körpers oder von Reaktionsprodukten des Meßprozesses auf den Meßsensor. Diese Effekte sind je nach Meßprinzip unterschiedlich.

Bei einem Enzymsensor, wie z.B. nach A.H. Clemens: "Feedback Control Dynamics for Glucose Controlled Insulin Infusion System", Med. Progr. Technol. 6, S. 91-98, 1979, oder nach oder nach M. Shichiri, R. Kawamori et al.: "Glycaemic Control in Pancreatectomized Dogs with a Wearable Artificial Endocrine Pancreas", Diabetologia 24, S. 179-184, 1983, wird in der Regel auf einer Meßmembran fixiertes Enzym verwendet. Enzyme haben nur eine begrenzte Lebensdauer. Bei ihrer Erschöpfung versagt der Sensor, und die Meßmembran muß ersetzt werden. Ein weiteres Problem ist die Beschichtung der Meßmembran mit Körperzellen. Da das Meßsignal vom Permeationskoeffizienten der Meßmembran abhängig ist, führt eine Ablagerung von Körpersubstanz auf der Meßmembran nach kurzer Zeit zur Verfälschung oder zum Ausfall des Meßsensors.

Bei elektrokatalytischen Sensoren, wie z.B. nach U. Gebhardt, G. Luft, K. Mund, W. Preidel, G.J. Richter: "Electrocatalytic Glucose Sensor", Siemens Forsch.- u. Entwickl.-Ber., Bd. 12, Nr. 2, S. 91-95, 1983, besteht ebenfalls die Gefahr des Zuwachsens der Meßmembran und einer daraus folgenden zunehmenden Verlangsamung und Verfälschung des Meßvorgangs. Hinzu kommt eine Vergiftung der Meßelektrode durch Reaktionsprodukte.

Weiterhin sind aus der Europäischen Patentschrift 00 34 156 Sensoren bekannt, die nach dem Prinzip der IR-Absorptionsmessung vorgehen; und es sind auch Sensoren bekannt, die auf der Grundlage der Polarimetrie arbeiten. Diese Methoden bereiten u.a. dann Schwierigkeiten, wenn direkt in der vollständigen Körperflüssigkeit oder im Gewebe gemessen werden soll.

Die Erfindung geht aus von der Überlegung, daß sich eine In-vivo-Messung relativ einfach durchführen läßt, wenn es gelingt, im Körper des Patienten eine definierte Substanz zu beschaffen, um die In-vivo-Messung auf eine erprobte In-vitro-Messung zurückzuführen.

Aus der DE-PS 27 34 247 ist bereits ein Katheter bekannt, der mit einer semipermeablen Filtermembran, einem Kanal zur Ableitung des Filtrats von der Rücksei-

te der Filtermembran, einem Analysator oder Meßsensor und einer Saugpumpe ausgerüstet ist. Hierbei handelt es sich ersichtlich nicht um ein implantierbares Gerät.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine implantierbare Meßvorrichtung der eingangs genannten Art so auszubilden, daß der Einfluß von Körperreaktionen auf den Meßsensor verringert ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß der Meßsensor über eine Zuleitung mit der semipermeablen Membran zur Ausfilterung eines Filtrats aus der Körperflüssigkeit verbunden ist, und daß eine Fördereinrichtung vorgesehen ist, die das Filtrat von der Membran zum Meßsensor hin transportiert.

Vorteil dieser Meßvorrichtung ist es, daß der Meßsensor oder eine ihn umgebende Schutzmembran nicht durch Körpergewebe zuwächst. Eine Veränderung der Meßcharakteristik durch einen solchen Effekt ist hier nahezu eliminiert. Als weiterer Vorteil kommt hinzu, daß der Meßsensor lediglich mit einer sehr durchlässigen Schutzmembran oder ganz ohne Schutzmembran betrieben werden kann. Dadurch werden Reaktionsprodukte am Meßsensor schnell abdiffundieren oder durch den vorbeifließenden Flüssigkeitsstrom weggespült werden.

Weitere Vorteile und Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus der Beschreibung von Ausführungsbeispielen anhand der Figuren. Es zeigen:

Fig. 1 die schematische Darstellung einer Meßvorrichtung mit Meßsensor, Membran und Fördereinrichtung und

Fig. 2 die Meßvorrichtung gemäß Fig. 1 mit zusätzlichem Pufferspeicher und Durchstichseptum.

In Fig. 1 ist eine in den Körper eines Patienten implantierbare Meßvorrichtung 1 dargestellt, die zur Messung oder Analyse einer Körperflüssigkeit, insbesondere des Glukosegehalts im Blut, vorgesehen ist. Die Meßvorrichtung 1 umfaßt ein Gehäuse 3, das relativ flach ausgebildet ist. Die eine Gehäusefläche 4 ist mit einer möglichst großflächigen semipermeablen oder teildurchlässigen Membran 5 versehen. Die Membran 5 hat z.B. eine Fläche von 1 bis 50 cm², je nach Gehäusegröße. Die Membran 5 ist von einer flachen, topfförmigen Kapsel 7 eingefafßt. Im Zwischenraum 8 zwischen der Kapsel 7 und der Membran 5 ist ein Stützgitter 9 angeordnet. Eine Zuleitung 11 führt von dem Zwischenraum 8, der von der Membran 5 und der Kapsel 7 gebildet wird, über einen Meßsensor 13 zu einer Fördereinrichtung 15, z.B. einer elektrischen Pumpe *P*. Von der Fördereinrichtung 15 führt eine weitere Leitung 17 zu einer Auslaßöffnung 19 im Gehäuse 3. Dem Meßsensor 13 ist eine (nicht gezeigte) Elektronik zur Meßwertaufbereitung und/oder -verarbeitung nachgeschaltet.

Die Membran 5 kann auch getrennt von dem Gehäuse 3, das den Sensor 13, die Elektronik (nicht gezeigt) und die Pumpe *P* enthält, als poröser Schlauch (nicht dargestellt) oder aber in einem engen weiteren Gehäuse (ebenfalls nicht dargestellt) im Körper verlegt und mit tottraumarmen Zuleitungen mit der eigentlichen Meßvorrichtung 1 verbunden sein.

Als Meßsensor 13 kommt beispielsweise ein Enzym-sensor in Betracht, bei dem das Enzym fixiert ist. Weiterhin ist ein elektroanalytischer Meßsensor 13 oder auch ein Meßsensor 13 auf der Basis der Infrarot-Absorptionsmessung oder der Polarimetrie verwendbar. Es können auch mehrere Sensoren in Parallel- oder Hintereinanderschaltung verwendet werden, die auf verschiedene Substanzen ansprechen.

Als Fördereinrichtung 15 kommen alle bekannten Fördervorrichtungen für miniaturisierte Zwecke in Frage, so z.B. eine Kolbenpumpe, eine Spritzenpumpe oder eine Rollerpumpe.

Die Membran 5 ist so ausgewählt, daß nur Substanzen mit einem Molekulargewicht unterhalb eines vorgegebenen Grenzwertes als Filtrat passieren können. Der vorgegebene Grenzwert richtet sich dabei nach der zu messenden oder zu analysierenden Substanz. Die Fläche der Membran 5 ist so groß gewählt, daß selbst dann, wenn die Membran 5 mit Bindegewebe vollständig beschichtet sein sollte, ein durch die Fördereinrichtung 15 eingepprägter mittlerer Förderfluß des Filtrats aufrechterhalten werden kann. Dieses ist möglich, da das Bindegewebe stets vom Körper versorgt wird und so eine endliche Durchlässigkeit beibehält. Die abgepumpte Filtratmenge muß dabei so gering sein, daß die Gewebediffusionskapazität den Zufluß nicht behindert. Der Einfluß der Permeabilität der Membran 5 auf das von dem Meßsensor 13 ermittelte Meßsignal ist damit ausgeschaltet.

Der Meßsensor 13 an der Leitung 11 kann mit einer sehr durchlässigen Schutzmembran 20 oder ganz ohne Schutzmembran 20 betrieben werden. Dadurch können mögliche Reaktionsprodukte schnell abdiffundieren oder durch den an der Schutzmembran 20 vorbeifließenden Flüssigkeitsstrom 21 weggespült werden.

Der Totraum in der Zuleitung 11 zwischen der Membran 5 und dem Meßsensor 13 ist möglichst klein zu halten; Werte zwischen 5 und 100 µl sind akzeptabel. Dadurch wird die zeitliche Verzögerung des Meßwertes gegenüber dem aktuellen physiologischen Wert gering gehalten. Das Verhältnis der Fläche der Membran 5 zum Totvolumen des Flußpfades 11, 17 sollte möglichst groß sein.

Der Flüssigkeitsstrom 21 des Filtrats wird entweder über die Auslaßöffnung 19 direkt in das Gewebe, das an der Meßvorrichtung 1 liegt, geleitet oder aber alternativ über einen Katheter (nicht gezeigt) an eine ausgewählte Applikationsstelle im Patienten. Für den Fall, daß die Meßvorrichtung 1 in das Gehäuse eines Medikamentendosiergeräts, z.B. für Insulin, integriert ist, ist es auch möglich, das analysierte (im Gehalt gemessene) Filtrat mit dem Medikament zusammen gemeinsam durch den Katheter an den Applikationsort zu fördern. Dieses hat den Vorteil, daß der Katheter besser durchströmt wird und die Gefahr des Zuwachsens, die besonders an seiner Ausflußöffnung gegeben ist, reduziert ist.

Ist die Meßvorrichtung 1 in ein Medikamentendosiergerät integriert, so können für beide dieselbe Batterie und Elektronik vorgesehen sein. Auch kann die Fördereinrichtung 15 zum gleichzeitigen Transport des Filtrats und des Medikaments vorgesehen sein.

Durch die Fördereinrichtung 15 wird ein in dem Körper des Patienten flüssigkeitsgelöster Körperbestandteil in Richtung auf die Membran 5 gesaugt. Dort wird er filtriert und gelangt als "Ultrafiltrat" zum Meßsensor 13. Ein "Ultrafiltrat" fällt bekanntlich bei einer Filtration im Molekularbereich an. Der Meßsensor 13 ist so gebaut, daß er unter den bekannten In-vitro-Bedingungen das Filtrat analysiert. Ein Zuwachsen des Meßsensors 13 durch Körpergewebe oder Körpererflüsse (z.B. durch Vergiftung) ist dabei weitgehend vermieden. Die von dem Meßsensor 13 ermittelten Meßwerte werden in bekannter Weise drahtlos nach außen, d.h. aus dem Patienten heraus, übertragen. Bei Integration der Meßvorrichtung 1 in ein implantierbares Medikamentendosiergerät ist statt dessen auch eine Weitergabe der Meß-

werte an die Steuervorrichtung des Medikamentendosiergerätes möglich. Das gemessene Filtrat wird durch die Auslaßöffnung 19 wieder direkt oder indirekt in den Körper des Patienten zurückgegeben. Auf diese Weise ist eine Meßvorrichtung 1 für In-vivo-Messungen bereitgestellt, die ihre Meßcharakteristik über einen langen Zeitraum hinweg auch bei Implantation beibehält.

In Fig. 2 sind gleiche Bauteile mit gleichen Bezugszeichen wie in Fig. 1 versehen. Im Gegensatz zu der in Fig. 1 dargestellten Ausführungsform ist hier der Zwischenraum 8 zwischen der Membran 5 und der Kapsel 7 an einen zusätzlich bereitgestellten Pufferspeicher 25 angeschlossen. Der Pufferspeicher 25 kann beispielsweise ein Balg mit elastischen Wänden sein.

Der Pufferspeicher 25 dient zur Glättung des Flüssigkeitsdurchtritts durch die Membran 5 bei Einsatz einer Fördereinrichtung 15 mit impulsweisem Förderbetrieb. Bei solch pulsierendem Förderbetrieb wird beim Anfahren relativ schnell ein Fördersog aufgebaut, der zur Bildung von Gasen oder Blasen im Fördermedium führen kann. Dies kann durch den Pufferspeicher 25 vermieden werden.

In Verbindung mit einem an der Außenfläche 26 angeordneten Durchstichseptum 27, welches mit dem Fördertrakt (bestehend aus dem Zwischenraum zwischen der Membran 5 und der Kapsel 7, der Zuleitung 11, der Fördereinrichtung 15 und der weiteren Leitung 17) über einen Verbindungssteg 29 verbunden ist, erhält der Pufferspeicher 25 hier eine zweite Funktion. Die zweite Funktion ermöglicht das Abgleichen des Meßsensors 13. Ein solches Abgleichen ist notwendig, da kein bisher bekannter Meßsensor 13 über die gewünschte Implantationszeit hinweg ausreichende Nullpunkts- und Empfindlichkeitskonstanz besitzt.

Zum Einleiten des Abgleichens wird die Nadel oder Kanüle einer Spritze von außen her durch das Durchstichseptum 27 hindurchgestochen. In dem Fördertrakt enthaltene Flüssigkeit wird durch die Kanüle solange abgesaugt, bis der Pufferspeicher 25 zusammengefallen ist. Anschließend wird die Spritze entfernt, und über eine weitere Spritze wird eine Eichsubstanz in den Fördertrakt eingefüllt. Es wird solange Eichsubstanz eingefüllt, bis der Raum bis zum Meßsensor 13 gefüllt ist. Der Pufferspeicher 25 ist — vom Durchstichseptum 27 aus gesehen — hinter dem Meßsensor 13 angeordnet. Entsprechend dem vom Meßsensor 13 gelieferten Meßwert wird der Meßsensor 13 samt nachfolgender Elektronik sodann abgeglichen. Der Abgleich kann dabei von außen über an sich bei implantierbaren Geräten bekannte drahtlose Kommunikationsmittel, wie z.B. eine magnetische oder elektromagnetische Signalübertragungseinrichtung, vorgenommen werden. Die Möglichkeit des Abgleichs des Meßsensors 13 im implantierten Zustand ist ein wesentlicher Vorteil der beschriebenen Meßvorrichtung 1. Beim Abgleichen wird beispielsweise die Verstärkung (Empfindlichkeit) oder aber der Nullpunkt der nachgeschalteten Elektronik so nachgestellt, daß einer bestimmten Konzentration der Eichsubstanz wieder ein vorgegebenes Ausgangssignal entspricht. Das Abgleichen kann auch darin bestehen, daß eine veränderte tabellarische Zuordnung von Konzentration und Ausgangssignal aufgenommen und festgehalten, aufgezeichnet und/oder dargestellt wird, und zwar außerhalb des Patienten.

Im Ausführungsbeispiel nach Fig. 2 ist an die weitere Leitung 17 ein Katheter 30 angeschlossen, dessen Ausflußöffnung 31 an vorgewählter Stelle im Patientenkörper plaziert ist.

3713060

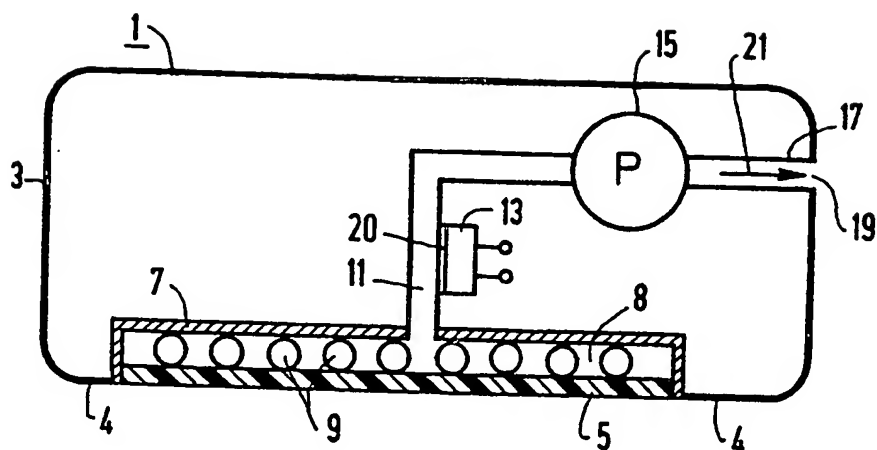


FIG 1

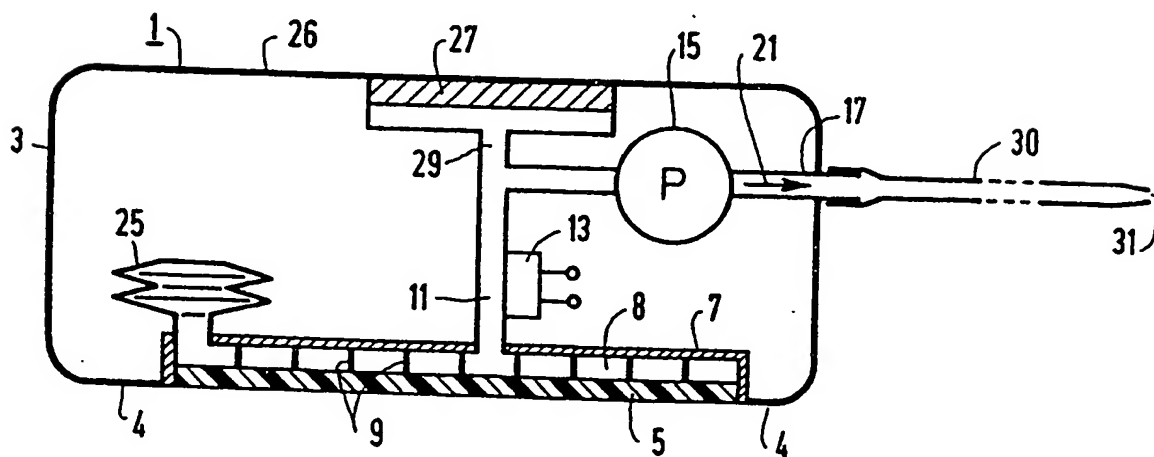


FIG 2